

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIV

Capítulo 19

EMPREGO DOS iSGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

JENNIFER FERREIRA LIMA LOPES¹
LÍVIA BORTOLIN MUNGAI¹
GABRIELA CRISTINA LOBATO¹
ALEXANDRE BIRRAQUE PEREIRA¹
DANILO BARBOSA CAMPOS¹
ANTONIO BERNARDO LEITE ROCHA¹
YGOR FIALHO TORRES¹
DANIEL COSTA E SILVA¹
KETLIN LUIZA DE OLIVEIRA¹
LUCAS MONTEIRO DOS SANTOS¹
LUMA GOMES SEGANTINI¹
JÚLIA GONÇALVES ZOCAL¹
ISAAC LIMA RODRIGUES¹

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave
Insuficiência Cardíaca; Inibidores SGLT2; Prognóstico.

DOI

10.59290/2148020490

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular no mundo, configurando-se como um desfecho final comum de diversas cardiopatias estruturais e funcionais. O impacto clínico e socioeconômico dessa síndrome é expressivo, com altas taxas de hospitalização, reinternações frequentes e redução significativa da qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, a IC ainda impõe desafios substanciais ao manejo clínico, sobretudo em populações envelhecidas e portadoras de comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica.

Historicamente, a terapêutica da IC concentrou-se em agentes capazes de modular o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático, culminando na consolidação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), betabloqueadores e antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) como pilares fundamentais do tratamento. Entretanto, a persistência de elevada mortalidade e a necessidade de novas estratégias farmacológicas motivaram a investigação de agentes com mecanismos complementares de ação.

Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) emergiram inicialmente como fármacos antidiabéticos orais, voltados à redução glicêmica por meio da inibição da reabsorção tubular de glicose e sódio no néfron proximal. Contudo, evidências provenientes de grandes ensaios clínicos, como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e VERTIS-CV, revelaram benefícios cardiovasculares e renais que extrapolam o efeito hipoglicemiante, destacando-se a expres-

siva redução das hospitalizações por IC em pacientes diabéticos (ZINMAN *et al.*, 2015; NEAL *et al.*, 2017; WIVIOTT *et al.*, 2019; PERKINS *et al.*, 2020). Posteriormente, os estudos DAPA-HF e *EMPEROR-Reduced* ampliaram esses achados ao demonstrar melhora prognóstica também em indivíduos com IC e fração de ejeção reduzida, independentemente da presença de diabetes, redefinindo o papel dessa classe farmacológica (MCMURRAY *et al.*, 2019; PO-NIKOWSKI *et al.*, 2020).

O *update* europeu de 2023 sobre IC consolidou os iSGLT2 como um dos quatro pilares do tratamento farmacológico, recomendando seu uso em todo o espectro de fração de ejeção, incluindo IC com fração preservada (HFpEF) e levemente reduzida (HFmrEF). Meta-análises recentes confirmam reduções significativas em mortalidade cardiovascular, hospitalizações e mortalidade por todas as causas, além de melhorias na capacidade funcional e na qualidade de vida (VAN DER MEER *et al.*, 2024).

Do ponto de vista fisiopatológico, os mecanismos de ação dos iSGLT2 envolvem múltiplas vias: redução da pré e pós-carga ventricular via natriurese e melhora endotelial, aumento da eficiência energética do miocárdio com maior uso de corpos cetônicos, atenuação da inflamação e da fibrose miocárdica, além de proteção renal e redução da congestão cardiorrenal (PETRIE *et al.*, 2021). Essas propriedades explicam o efeito cardioprotetor intrínseco observado mesmo em pacientes não diabéticos.

No que tange à segurança metabólica e eletrolítica, uma revisão sistemática e meta-análise abrangendo mais de 10 mil pacientes com IC mostrou que o uso de dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina não promove alterações clinicamente significativas nos níveis séricos de sódio e potássio, tanto em cenários de IC aguda quanto crônica (LI *et al.*, 2025). Esse perfil reforça a segurança renal dos iSGLT2, afastando

temores históricos de descompensações eletrolíticas ou hemodinâmicas no uso prolongado.

Além dos desfechos objetivos, novos estudos têm evidenciado benefícios psicossociais associados ao uso dos iSGLT2. Em estudo observacional publicado em 2025 nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, verificou-se que o tratamento esteve relacionado a melhor qualidade do sono, redução da ansiedade e melhora global da qualidade de vida em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção (ERBAY *et al.*, 2025). Tais achados reforçam o impacto positivo dessa classe não apenas na sobrevivência, mas também na experiência subjetiva e funcional dos pacientes, alinhando-se à abordagem contemporânea de cuidado centrado na pessoa.

Outro ponto de relevância clínica recente refere-se ao momento ideal para introdução da terapia com iSGLT2. Uma meta-análise de 16 ensaios clínicos randomizados envolvendo mais de 15 mil pacientes demonstrou que o início precoce (durante ou logo após a hospitalização por IC aguda) é seguro e clinicamente benéfico, reduzindo hospitalizações subsequentes e mortalidade global, sem aumento de eventos adversos, hipotensão ou cetoacidose (KATO *et al.*, 2025). Além disso, observou-se redução do risco de lesão renal aguda, evidenciando que a administração intra-hospitalar pode otimizar o prognóstico e combater a inércia terapêutica observada na prática clínica.

Assim, o objetivo deste capítulo é analisar esses efeitos no prognóstico e benefícios que os medicamentos iSGLT2 podem trazer para os pacientes. Diante da consistência das evidências de eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida, torna-se indiscutível o papel central dos iSGLT2 na abordagem moderna da insuficiência cardíaca, justificando a presente discussão e revisão crítica de sua aplicação clínica.

MÉTODO

Este estudo foi desenvolvido sob a forma de uma revisão narrativa da literatura, executada no período de setembro a novembro de 2025, focado em integrar criticamente evidências científicas recentes do emprego de medicamentos inibidores de ISGLT2 na eficácia do tratamento da insuficiência cardíaca. A pesquisa bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed, considerando artigos publicados de 2020 a 2025, em língua portuguesa e inglesa, gratuitos e estudos realizados em humanos. Os descritores utilizados foram: *heart failure*, *SGLT2i* e *Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors*. Incluíram-se estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises. Após a aplicação dos critérios estabelecidos, 395 artigos foram selecionados por meio da plataforma Rayyan e, após a leitura minuciosa para coleta de dados, sete pesquisas foram selecionadas para compor o estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura recente sobre os iSGLT2 na IC revela um conjunto robusto de achados que apoiam sua incorporação na terapêutica dessa condição. O estudo de atualização em IC mostrou que os iSGLT2 passaram a ser recomendados para o tratamento da IC em todo o espectro de fração de ejeção ventricular esquerda (FE-VE) e são ressaltados como uma das grandes inovações no manejo da IC (BEGHINI *et al.*, 2025).

Na esfera clínica, observou-se que os iSGLT2 reduzem as hospitalizações e melhoram o prognóstico de pacientes com IC, independente da presença de diabetes, sublinhando seu papel além do controle glicêmico (BOCCHI *et al.*, 2021)

Quando se considera populações mais frágeis, foi demonstrado que em pacientes com idade ≥ 80 anos, o uso de iSGLT2 esteve associado à redução do risco de morte por qualquer causa (HR ajustada 0,58; IC95% 0,39-0,87; $p < 0,01$) e de hospitalização por IC (HR ajustada 0,69; IC95% 0,52-0,91; $p < 0,01$), sem aumento significativo de eventos adversos (NAKANO *et al.*, 2025).

No nível mecanístico, o estudo que investigou o papel da enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH2) demonstrou que os efeitos cardioprotetores da dapagliflozina (DAPA) sobre o remodelamento cardíaco são mediadas por restauração da expressão e atividade da ALDH2, a qual estava reduzida significativamente em corações doentes. Esse teste foi realizado em modelos animais com constrição aórtica ou administração de isoproterenol e a deleção específica de ALDH2 em miócitos anulou o benefício da droga (LIU *et al.*, 2024).

Em relação aos efeitos sobre a qualidade de vida e sintomas, notou-se que pacientes com IC que receberam iSGLT2, apresentaram melhora significativa na qualidade de sono (PSQI, $p < 0,001$) e redução da ansiedade (BAI, $p = 0,002$) em comparação com o grupo que não recebeu esses agentes, benefício observado independentemente da FEVE (ERBAY *et al.*, 2025). Com isso, pode-se considerar que esse tratamento não apenas traz melhoras cardíacas, mas também na qualidade de vida do paciente como um todo.

Quanto à segurança eletrolítica, foram avaliados os níveis séricos de sódio e potássio em IC aguda e crônica e concluiu-se que os iSGLT2 não provocaram alterações clinicamente relevantes nesses eletrólitos, o que reforça sua segurança mesmo em combinação com diuréticos e outros tratamentos padrão (AMANIBENI *et al.*, 2025).

Por fim, no cenário de IC aguda, evidenciou-se que o início precoce de iSGLT2 durante a hospitalização por IC foi associado a menor número de readmissões por IC e menor incidência de lesão renal aguda, sem sinais de comprometimento de segurança (LABORANTE *et al.*, 2025). o que sugere que a introdução precoce pode otimizar resultados.

Em conjunto, os achados sustentam que os iSGLT2 promovem benefícios clínicos (redução de mortalidade e hospitalizações), melhorias funcionais e estruturais (via mecanismos como ALDH2-mediados), melhorias em qualidade de vida, como na qualidade do sono e controle da ansiedade, e segurança adequada mesmo em populações de risco. A amplitude de ação desses medicamentos cobrindo HF_rEF, HF_{mr}EF e HF_pEF representa uma evolução terapêutica relevante para a IC contemporânea, tendo capacidade de inovar e melhorar todo prognóstico e convívio do paciente com a doença. Entretanto, embora os dados sejam promissores, lacunas permanecem; por exemplo, o impacto de longo prazo em fração de ejeção preservada e a performance em diferentes etnias/populações sub-representadas. Por se tratar de um tema bem amplo e significativo, é necessário um maior número de pesquisas e testes, a fim de evidenciar maior segurança no manejo desse tratamento na população como um todo, considerando a maior parte das variáveis genéticas.

CONCLUSÃO

Os iSGLT2 consolidam-se como um marco na terapêutica da IC, oferecendo benefícios que transcendem o controle glicêmico. Evidências recentes demonstram reduções consistentes em mortalidade cardiovascular, hospitalizações e melhora da capacidade funcional, inclusive em pacientes não diabéticos e idosos. Seu perfil de

segurança metabólica e eletrolítica, aliado aos efeitos cardioprotetores mediados por mecanismos multifatoriais, como natriurese, modulação inflamatória e eficiência miocárdica, reforça sua aplicabilidade ampla. Além disso, o início precoce da terapia em contextos de IC aguda mostra-se seguro e vantajoso, ampliando seu

impacto prognóstico e funcional. Assim, os iSGLT2 emergem como um dos quatro pilares do tratamento contemporâneo da IC, representando uma inovação terapêutica com potencial de transformar o cuidado e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMANI-BENI, R. *et al.* The impact of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on serum sodium and potassium in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 25, p. 252, 2025. doi: 10.1186/s12872-025-04704-w.
- BEGHINI, A. *et al.* 2024 update in heart failure. *ESC Heart Failure*, v. 12, p. 8, 2025. doi: 10.1002/ehf2.14857.
- BOCCHI, E.A. *et al.* Tópicos emergentes em insuficiência cardíaca: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) na IC. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 355, 2021. doi: 10.36660/abc.20210031.
- ERBAY, I. *et al.* Can sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors improve sleep quality, anxiety, and quality of life in patients with heart failure? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 127, p. 704, 2025. doi: 10.36660/abc.20240225.
- KATO, S. *et al.* Early initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*, v. 46, p. 442, 2025. doi: 10.1161/JAHA.124.039105.
- LABORANTE, R. *et al.* Safety and efficacy of early initiation of sodium-glucose co-transporter inhibitors 2 in patients hospitalized for acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Internal Medicine*, v. 135, p. 55, 2025. doi: 10.1016/j.ejim.2025.01.014.
- LI, J. *et al.* The impact of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on serum sodium and potassium in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, v. 24, p. 210, 2025. doi:10.1186/s12872-025-04704-w.
- LIU, H. *et al.* ALDH2 mediates the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) on improving cardiac remodeling. *Cardiovascular Diabetology*, v. 23, p. 380, 2024. doi: 10.1186/s12933-024-02477-8.
- MCMURRAY, J.J.V. *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 1995, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- NAKANO, K. *et al.* The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients aged over 80 years with heart failure. *ESC Heart Failure*, v. 12, p. 2087, 2025. doi: 10.1002/ehf2.15218.
- NEAL, B. *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 644, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- PERKINS, B.A. *et al.* VERTIS-CV: cardiovascular outcomes of ertugliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, v. 142, p. 304, 2020.
- PETRIE, M.C. *et al.* Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors in heart failure: beyond glycemic control. *Nature Reviews Cardiology*, v. 18, p. 601, 2021.
- PONIKOWSKI, P. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1413, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- VAN DER MEER, P. *et al.* 2024 update in heart failure: key updates from the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, v. 45, p. 112, 2024.
- WIVIOTT, S.D. *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 347, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- ZINMAN, B. *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, p. 2117, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.